



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROFISSIONAL EM CIÊNCIA E
TECNOLOGIA EM SAÚDE
CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM
SAÚDE**

DANIELLE JAMYLLA BARBOSA RIBEIRO

**TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR E CEFALEIA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

CAMPINA GRANDE

2023

DANIELLE JAMYLLA BARBOSA RIBEIRO

**TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR E CEFALÉIA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde da Universidade Estadual da Paraíba como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia em Saúde.

Área de concentração: Estudos aplicados ao campo de avaliação de tecnologias em saúde.

Orientadora: Dra. Renata de Souza Coelho Soares

Coorientadora: Dra Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro

CAMPINA GRANDE

2023

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

R484t Ribeiro, Danielle Jamylla Barbosa.

Toxina botulínica no tratamento de pacientes com disfunção temporomandibular e cefaleia [manuscrito] : uma revisão de escopo / Danielle Jamylla Barbosa Ribeiro. - 2023.
65 p.

Digitado.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciência e Tecnologia em Saúde) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2024.

"Orientação : Profa. Dra. Renata de Souza Coelho Soares, Departamento de Odontologia - CCBS. "

"Coorientação: Profa. Dra. Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro , Departamento de Odontologia - CCBS. "

1. Disfunção temporomandibular. 2. Cefaleia. 3. Migrânea.
4. Toxina botulínica A. I. Título

21. ed. CDD 372.3

DANIELLE JAMYLLA BARBOSA RIBEIRO

TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR E CEFALÉIA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde da Universidade Estadual da Paraíba como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia em Saúde.

Área de concentração: Estudos aplicados ao campo de avaliação de tecnologias em saúde.

Aprovado (a) em: 10/10/2023.

BANCA EXAMINADORA:

Renata de Souza Coelho Soares

Profa. Dra. Renata de Souza Coelho Soares
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Kátia E. Galdino

Profa. Dra. Kátia Elizabete Galdino
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Ítalo de Macedo Bernardino

Prof. Dr. Ítalo de Macedo Bernardino
Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer (CTI)

Dedico este trabalho à minha família e amigos
que me impulsionaram nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ser minha Fortaleza em todos os momentos da vida, permitindo-me chegar até aqui e guiando meus passos por caminhos de retidão.

À minha família pela compreensão e por ter formado uma rede de apoio sem a qual não teria sido possível a conclusão deste trabalho. À minha mãe Dalvanira, a coluna de minha formação. À Mauro, meu esposo e égide de nossa família. Aos pequenos Pedro Henrique e Maria Clara, sorrisos certos nos reencontros diários. À minha irmã Amanda, impulsionadora e revisora do meu inglês. À minha amiga/ irmã Franceanne que me apresentou a possibilidade do Mestrado.

A meu amigo Padre Emanuel Augusto, pelas orações e intercessão.

Aos meus amigos queridos, Heráclio, Ewerton e Thaís que embarcaram junto a mim nesta aventura. O caminho foi suavizado por suas palavras e ações.

À minha querida orientadora Dra Renata, afável em suas falas ajudou-me a entender que seria possível.

À Dra Ana Isabela pelo cuidado nas orientações em conjunto com Dra Renata. É notável e encantador o amor de ambas pela pesquisa. Vocês são inspirações para a vida.

À Dra Kátia Elizabete, volto a dizer que meus olhos foram abertos por seus ensinamentos de Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Ao Dr Ramon, por seus conselhos na avaliação de qualificação.

Ao Dr Ítalo, por aceitar fazer parte de minha banca e contribuir numa fase tão importante deste ciclo.

Concluo este tópico com a certeza que muito levarei em meu caminho de todos que estiveram ao meu lado nesta desafiadora temporada.

RESUMO

Disfunção temporomandibular (DTM) e cefaleias primárias são temas desafiadores e representam a segunda causa mais frequente de dor crônica facial. Acometem, respectivamente, cerca de 30 e 46% da população adulta mundial e apresentam sobreposição e coincidências em sua etiologia, diagnóstico e tratamento. Neste aspecto, a aplicabilidade da toxina botulínica sobrevém como recurso de segunda linha para casos refratários. Com o objetivo de mapear as informações sobre o tema, foi realizada esta revisão de escopo utilizando-se os elementos do acrônimo PCC, onde o P representa a população definida por portadores de DTM e cefaleias, o primeiro C equivale ao conceito do uso da toxina botulínica A e o segundo C traduz o contexto de pacientes refratários à terapia inicial. Formulou-se a pergunta: “O que se tem produzido na literatura científica sobre o uso da botulínica A em pacientes com disfunção temporomandibular e cefaleia refratários à terapia de primeira linha?”. As bases de dados utilizadas foram: Pubmed / Medline, LILACS, Cochrane e a análise da literatura cinzenta incluiu *Google Scholar* e *Clinical Trials.com*. Dois pesquisadores, de forma cega e padronizada, utilizaram o gerenciador de referências Rayyan para julgamento dos critérios de inclusão e exclusão na seleção dos artigos. Para o mapeamento, variados desenhos de estudos foram incluídos dentro do domínio de pacientes em tratamento de DTM e cefaleias, sem restrição de idioma ou ano de publicação. As discordâncias desta fase foram resolvidas por um terceiro avaliador. Os artigos selecionados para leitura na íntegra seguiram para extração de dados em formulário preestabelecido. Os estudos não apresentaram uniformidade em seus desenhos e não houve consenso em seus desfechos. A melhora da dor foi observada em mais de 80 % dos estudos, enquanto o aumento da amplitude de abertura da boca foi o dado que apresentou resultados mais controversos. Análise da qualidade de vida permaneceu como uma lacuna a ser explorada. Estudos futuros com tempo de seguimento estendido e uniformidade nos desenhos possibilitarão o fornecimento de dados aplicáveis ao manejo clínico da dor.

Palavras chave: disfunção temporomandibular; cefaleia; migrânea; toxina botulínica A.

ABSTRACT

Temporomandibular dysfunction (TMD) and primary headaches are challenging topics and represent the second most common cause of chronic facial pain. They affect, respectively, around 30 and 46% of the world's adult population and present overlapping and coincidences in their etiology, diagnosis and treatment. In this aspect, the applicability of botulinum toxin remains as a second-line resource for refractory cases. With the aim of mapping information on the topic, this scoping review was carried out using the elements of the PCC acronym, where P represents the population defined by TMD and headache sufferers, the first C is equivalent to the concept of toxin use botulinum A and the second C translates the context of patients refractory to initial therapy. The question was formulated: "What has been produced in the scientific literature about the use of botulinum A in patients with temporomandibular disorder and headache refractory to first-line therapy?" The databases used were: Pubmed / Medline, LILACS, Cochrane and the gray literature analysis included Google Scholar and Clinical Trials.com. Two researchers, in a blind and standardized manner, used the Rayyan reference manager to judge the inclusion and exclusion criteria in the selection of articles. For mapping, various study designs were included within the domain of patients undergoing treatment for TMD and headaches, without restrictions on language or year of publication. Disagreements at this stage were resolved by a third evaluator. The articles selected for full reading were followed by data extraction in a pre-established form. The studies did not present uniformity in their designs and there was no consensus on their outcomes. Pain improvement was observed in more than 80% of studies, while the increase in mouth opening amplitude was the data that presented the most controversial results. Analysis of quality of life remained a gap to be explored. Future studies with extended follow-up time and uniform designs will enable the provision of data applicable to clinical pain management.

Key-words: temporomandibular disorder; headache; migraine; botulinum toxin A.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Diagrama de fluxo de pesquisa de literatura.....	23
-------------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Componentes da pesquisa – Acrônimo PCC.....	20
Tabela 2	- Classificação Estatística Internacional de Problemas Relacionados à Saúde – CID.....	20
Tabela 3	- Motivos de exclusão dos artigos.....	24
Tabela 4	- Artigos selecionados para extração de dados.....	27
Tabela 5	- Extração de dados.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CID-10	Classificação internacional de doenças e problemas relacionadas à saúde
DECs	Descritores em Ciência da Saúde
DTM	Disfunção temporomandibular
DTMs	Disfunções temporomandibulares
<i>DC/ TMD</i>	<i>Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders</i>
<i>ICHD-3</i>	<i>The International Classification of Headache Disorders</i>
<i>JBI</i>	<i>Joanna Briggs Institute</i>
<i>LILACS</i>	<i>Latin American and Caribbean Health Science Literature</i>
<i>MEDLINE</i>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
<i>MESH Terms</i>	<i>Medical Subject Headings Terms</i>
<i>PRISMA</i>	<i>– Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-</i>
<i>SCR</i>	<i>Analyses extension for Scoping Reviews</i>
<i>TMJ</i>	<i>Temporomandibular joint</i>

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	11
2	LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	13
3	OBJETIVOS	18
3.1	Objetivo geral	18
3.2	Objetivos específicos	18
4	MÉTODOS	19
4.1	Protocolo e registro	19
4.2	Pergunta da pesquisa	19
4.3	População alvo	20
4.4	Identificação de estudos relevantes	20
4.5	Seleção de estudos	22
5	RESULTADOS	23
6	DISCUSSÃO	34
7	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA	46
	APÊNDICE B – TABELA EXTRAÇÃO DOS DADOS	48
	ANEXO A – REGISTRO NA PLATAFORMA <i>OPEN SCIENCE FRAMEWORK</i>	63
	ANEXO B – LISTA DE VERIFICAÇÃO E EXPLICAÇÃO DA EXTENSÃO PRISMA PARA REVISÕES DE ESCOPO	64

1 APRESENTAÇÃO

No Mundo, é elevada a prevalência de cefaleias primárias entre a população de adultos, sendo esta a terceira causa de anos perdidos devido à incapacidade, segundo o registro *Global Burden of Disease* de 2019 (IHME, 2019). Uma mudança no padrão das patologias que acometem as sociedades modernas trouxe ao cenário mundial um iminente aumento de casos de distúrbios temporomandibulares (DTMs), representando a segunda causa mais usual de condições músculo esqueléticas que cursam com dor e disfunção articular, com prevalência variando de 12 até cerca de 30% dos indivíduos adultos e idosos. Há registros frequentes de associação entre cefaleias primárias e sintomas relacionados às DTMs no mesmo indivíduo (Wieckiewicz *et al.*, 2019; Valesan *et al.*, 2021). Estudos epidemiológicos registram maior acometimento em mulheres na proporção 1,5: 1 até 3: 1 em relação aos homens, sem dependência com status socioeconômico (Slade *et al.*, 2011).

A multifatorialidade de ambas as condições, suas fisiopatologias e semelhanças na apresentação clínica são temas que vem se apresentando como objeto de pesquisa recorrente. Diversos centros passaram a estudar epidemiologia, etiologia, métodos diagnósticos e tratamentos a serem empregados. Contudo, nos últimos dez anos, ainda não está disponível um consenso com abordagem direcionada ao tratamento da associação de DTMs e cefaleias primárias. Compartilhando semelhanças fisiopatológicas, há uma interseção nas abordagens terapêuticas destas condições que incluem medidas não medicamentosas e terapias farmacológicas (Wieckiewicz *et al.*, 2019).

Neste cenário, a toxina botulínica tem sido empregada como terapia em casos de DTM e cefaleia isolada, bem como na condição associada. Este recurso terapêutico pode ser administrado em monoterapia, como também associado às terapias adjuvantes (Olla *et al.*, 2020). A toxina é utilizada em uma diversidade de distúrbios que apresentam em sua fisiopatologia tanto espasmos da musculatura lisa como esquelética. A ação de inibição de liberação pré-sináptica da acetilcolina é responsável pelo efeito farmacológico, com ação potente e duradoura, permitindo a extensão do resultado terapêutico por médios prazos (Gupta, 2006).

No Brasil, ainda não há publicações com abordagem no tratamento desta associação nos cadernos e demais documentos do Ministério da Saúde. A ausência de protocolos permite abordagens que diferem entre os profissionais envolvidos no

tratamento de ambas as condições. As evidências, uma vez identificadas, podem guiar a prática clínica com maior segurança, flexibilizando o tratamento para associação de multiterapias.

Considerando a necessidade de um mapeamento da literatura sobre o tema acima apresentado, este trabalho teve a proposta de reconhecer o estado da arte, buscar as evidências produzidas e revelar a condução das pesquisas na abordagem terapêutica de DTM e cefaleia com toxina botulínica, a fim de identificar as lacunas existentes, apontar o correto momento de indicação da terapia, avaliar desfechos como melhora da dor e da qualidade de vida dos pacientes, sendo o primeiro passo para o estabelecimento de propostas a serem implantadas nos centros de tratamento de cefaleia e DTM.

2 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

A DTM é um problema de saúde pública global e corresponde à segunda causa mais frequente de dor crônica na face. É definida, segundo a Academia Americana de Dor Orofacial, como uma série de alterações da articulação têmporo mandibular, abrangendo os componentes neuromusculares e esqueléticos da mastigação, ocasionando sintomatologia diversa de dor à perda da função articular. (Valesan *et al.*, 2021).

A distribuição etária é ampla, com pico de incidência entre as idades de 20 a 50 anos e predomínio no sexo feminino e em adultos. No mundo foi relatada uma média de acometimento de até 31% dos indivíduos adultos e 11% de crianças e adolescentes com queixas de dor em região pré-auricular, dor orofacial e limitações do movimento da mandíbula (Valesan *et al.*, 2021). Com mecanismos fisiopatológicos em comum e interações genéticas relacionadas, as cefaleias primárias apresentam forte associação com DTM. Isoladamente as cefaleias acometem em torno de 46% da população em geral no mundo e, dentro dos casos de DTM, a prevalência corresponde a cerca de 67% de acometimento conjunto (Cruz *et al.*, 2022).

As cefaleias são classificadas de acordo com ICHD-3 - *The International Classification of Headache Disorders*, em cefaleias primárias e secundárias. É amplo o conjunto de causas na etiologia das secundárias enquanto os distúrbios primários geralmente não têm definição etiológica única. As cefaleias primárias agrupam migrânea, cefaleia tensional, cefaleia autonômica do trigêmeo (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018). São causa frequente de absenteísmo escolar e laboral, com morbidade importante interferindo na qualidade de vida e do trabalho. O registro mais recente encontrado, referente ao impacto de DTM e cefaleias na vida dos pacientes, foi publicado em 2011 e apresenta uma estimativa de perdas de 17,8 milhões de dias de trabalho por ano para cada 100 milhões de trabalhadores nos Estados Unidos, por sintomas relacionados à cefaleia e DTM (Maixner *et al.*, 2011). Está entre as principais causas de consulta nos ambulatórios de clínica médica e neurologia, bem como nas unidades de pronto atendimento. As cefaleias primárias costumam causar confusão quanto ao diagnóstico e ao manejo em pacientes com DTM associado. Originalmente a DTM era tida dentro da classificação de cefaleias secundárias,

existindo hoje o entendimento da associação independente com cefaleias primárias (Réus *et al.*, 2022).

Os custos com tratamento de DTM nos Estados Unidos superam quatro bilhões ao ano. Entende-se a partir deste dado a necessidade de correta identificação e tratamento. O critério diagnóstico mais utilizado é o *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (DC/TMD), o qual envolve tópicos que orientam os profissionais na elaboração da história e exame físico do paciente (Réus *et al.*, 2022). No documento DC/TMD a cefaleia associada à DTM é definida como dor em área temporal secundária a DTM, associada à piora com movimento da mandíbula e ativada com teste de provocação da mastigação. Nos critérios definidores está o relato de cefaleia temporal, a associação com a movimentação articular da mandíbula, a confirmação pelo profissional da área de acometimento da dor compreendendo musculatura temporal e surgimento da cefaleia com teste de provocação excitando musculatura temporal. Nos critérios de classificação de cefaleias, registrados pelo *ICHD-3*, a mudança é observada apenas pela não restrição do local de dor em região temporal (Tchivileva, 2021).

A fisiopatogenia das DTMs e cefaleias primárias é complexa e ambas as condições compartilham questões biomecânicas, domínios genéticos, componentes ambientais e psicológicos, partilhando características de distúrbios de dor crônica (Slade *et al.*, 2016). Esta situação clínica apresenta como manifestações uma variabilidade de sintomas que inclui dor em articulação temporomandibular, associada ou não à disfunção articular e alterações do disco, dor em região temporal, frontal e occipital, otalgia, sensação de plenitude em ouvido e zumbidos, dor cervical e em órbita. Os sintomas podem aparecer em conjunto ou isolados e podem estar associados a distúrbios do sono e transtornos de ansiedade. A magnitude dos sintomas varia de casos leves a graves com limitações para as atividades diárias (Graff-radford; Abbott, 2016).

A prevenção é possível e justificada pelo impacto na melhora da qualidade de vida e redução de complicações para o paciente. É apoiada em medidas comportamentais, mudança de hábitos nocivos, conhecimento dos fatores desencadeantes, diagnóstico precoce e antecipação de possível disfunção. Na variedade de terapias preventivas, estão disponíveis técnicas de relaxamento, fisioterapia e *biofeedback* que têm como característica o treinamento do paciente

para o reconhecimento e tratamento de gatilhos desencadeadores da dor (Myers; White; Heft, 2002).

A finalidade do tratamento da DTM é obter alívio de sintomatologia e recuperação da função articular com conseqüente melhora da cefaleia. O diagnóstico adequado e reconhecimento dos fatores desencadeantes são indispensáveis para o manejo (Calis; Colakoglu; Gunbay, 2019).

As terapias incluem em mais de 90% dos casos, educação de paciente, modificações comportamentais e medidas não invasivas. O prognóstico depende do entendimento do paciente sobre a patologia e da sua adesão (Eliassen *et al.*, 2019). Medidas iniciais como modificação de hábitos, terapias de relaxamento, terapia cognitivo comportamental e fisioterapia são aplicadas ao diagnóstico. Abordagem medicamentosa para a dor e a ansiedade pode ser realizada como terapia adjuvante. Placas oclusais e terapia intervencionista invasiva terão suas indicações em casos pontuais de gravidade e refratariedade (Häggman-Henrikson *et al.*, 2017).

A toxina botulínica é produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, e passou a ser empregada na atenuação da hiperatividade muscular e da dor nas disfunções mandibulares com envolvimento muscular. Sua capacidade de inibição da acetilcolina impede a ativação terminal dos canais de cálcio na placa músculo esquelética, inibindo temporariamente a contração muscular. Com efeito prolongado que pode ultrapassar até quatro meses, a toxina tem ação parética local e raramente há extensão do efeito para musculatura adjacente. Por ser terapia medicamentosa invasiva, não está incluída na primeira linha de tratamento e habitualmente é indicada após pelo menos três meses de terapia conservadora, caracterizando casos de refratariedade (Calis; Colakoglu; Gunbay, 2019). A aplicação deve ser direcionada para o músculo alvo envolvido e a dose a ser administrada é variável com a clínica do paciente e gravidade da hiperatividade muscular. La Fleur e Adams em sua revisão de 2020 observaram falta de padronização nas características clínicas dos pacientes dos estudos primários, bem como nas doses administradas e ausência de referências sobre danos, que mesmo raramente relatados, precisam ser identificados. A falta de padronização da terapia com a toxina é um dos motivos pelo quais se faz necessária uma revisão de escopo para conhecimento global do tema, de critérios para indicação, padronização de doses e rastreamento de riscos inerentes ao tratamento (La Fleur; Adams, 2020).

A terapêutica das cefaleias primárias também é iniciada com medidas comportamentais, identificação de gatilhos e medicações que atuam tanto de maneira profilática como terapêutica, abortando a dor em sua fase inicial. Antidepressivos, anticonvulsivantes estão entre as medidas medicamentosas e alguns países como Estados Unidos e Canadá regulamentaram, desde 2011, a administração de toxina botulínica na terapia de prevenção de cefaleia, especialmente migrânea crônica refratária às medidas anteriores (Olla *et al.*, 2020). Os estudos primários como os apresentados por Calis e La Fleur, identificam redução do número de dias de cefaleia no mês, ainda sem padronizar doses e identificar efeitos adversos associados (Calis; Colakoglu; Gunbay, 2019; La Fleur; Adams, 2020).

Cada nova tecnologia em saúde que surge no mercado, especialmente as classificadas como medicamentos, provoca nos agentes cuidadores da saúde, a preocupação pelo conhecimento farmacológico, pelas formas de uso e respostas clínicas. O primeiro impulso é o de reconhecê-las como necessidades iminentes para o cuidado dos pacientes. O anúncio de novas tecnologias gera expectativas nos grupos médicos, de pacientes, de administradores de serviços de saúde e de autores dos produtos.

Nesta conjuntura é necessária uma avaliação criteriosa do novo instrumento de modo que seja permitido aos prescritores o adequado e amplo conhecimento da aplicabilidade da toxina botulínica, do seu custo / da não inferioridade e da segurança para a população. Esta etapa de julgamento é indispensável também aos gestores e financiadores, visto que novas ferramentas são habitualmente resultado de pesquisas clínicas onerosas e chegam ao mercado com elevados custos.

A toxina botulínica A surgiu no mercado no final da década de 80 e apenas próximo ao ano 2000 foi liberada para uso pelo FDA na terapia de estrabismo e hiperidrose. Ao ser aplicada na musculatura periorbital para reduzir a contratatura muscular, foi observado que seu efeito adverso levava à amenização de rugas em região frontal, estendendo-se assim o campo de utilização. A partir das primeiras aprovações uma série de estudos ocorreu ampliando a abrangência de uso, de modo que, nos anos subsequentes se passou a utilizar a toxina para tratamento de dor miofascial de diversos locais como músculo piriforme, trapézio, masseter. (Dressler, 2015).

Os cuidados iniciais aos portadores de DTM com ou sem associação com cefaleias primárias são realizados inicialmente pela assistência primária à saúde, nos ambulatórios de generalistas e odontólogos das Unidades de Estratégia de Saúde da Família e nas Unidades de Pronto atendimento.

A falta de experiência dos clínicos generalistas no reconhecimento da associação, bem como a limitada estrutura à disposição das equipes de odontologia, são fatores que postergam o diagnóstico e a terapia. Ambulatórios de referência para tratamento de DTM estão presentes geralmente em clínicas-escola de universidades de odontologia.

A pequena quantidade de profissionais conhecedores do tratamento e a distribuição centralizada das equipes é condição que interfere no acesso de grande parte dos pacientes sintomáticos da população. A falta de um Manual que sistematize diagnóstico e tratamento, especialmente em áreas com dificuldade de acesso a serviços especializados de odontologia, contribui com o atraso da terapia. As sobreposições e semelhanças diagnósticas das cefaleias primárias, secundárias e DTM, motivam dúvidas no manejo adequado e são causas comuns de discordância terapêutica.

Apesar de não ser uma tecnologia com pouco tempo de aplicação, a ausência de padronização do uso de toxina botulínica no tratamento de DTM e cefaleias primárias é o motivo que fomenta a diagramação da literatura em busca da identificação do que já foi publicado nos campos de indicação, modos de administração, posologia e efeitos adversos da droga.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Mapear o estado da arte no uso da toxina botulínica A para redução da frequência mensal dos episódios de cefaleia e dor relacionados à DTM.

3.2 Objetivos específicos

- Registrar os principais autores, periódicos, países e anos de publicação dos artigos, bem como as características dos estudos como tempo de seguimento, desfechos avaliados e grupos comparadores.

- Pesquisar o que a literatura científica apresenta sobre a melhoria na qualidade de vida e da abertura interincisal de pacientes portadores de DTM e cefaleia tratados com toxina botulínica A.

- Apresentar das diversas formas de administração da toxina botulínica A, considerando dose, local de aplicação e efeitos adversos associados.

- Identificar das lacunas sobre o tema.

4 MÉTODOS

O instrumento escolhido para este estudo foi a Revisão de Escopo, ferramenta que tem a finalidade de dimensionar as publicações a respeito do tema, condensar as principais informações e registrar as lacunas existentes. O tema objeto desta pesquisa sinaliza a necessidade de protocolos que padronizem seu uso, suas indicações e forma de utilização. Desta forma esta pesquisa representa o primeiro passo na elaboração futura de protocolos que uniformizem propostas a serem implantadas nos centros de tratamento de cefaleia e DTM.

Nesta revisão foram cumpridas as seguintes etapas:

1. Construção e registro do protocolo de pesquisa no *Open Science Framework*.
2. Formulação da pergunta com identificação da questão de pesquisa utilizando o acrônimo PCC (População, conceito e contexto);
3. Busca de estudos relevantes nas Bases de Dados selecionadas;
4. Seleção e revisão em duplicata dos estudos com aplicação dos critérios de elegibilidade;
5. Extração de dados de acordo com formulário pré-estabelecido.
6. Síntese dos resultados agrupando-se os estudos de acordo com suas semelhanças.

4.1 Protocolo e registro

O protocolo desta revisão de escopo foi desenvolvido de acordo com o Guia internacional *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-SCR)*, com o planejamento proposto pelo Instituto Joanna Briggs (JBI). O registro foi realizado na plataforma *Open Science Framework*, DOI:10.17605/OSF.IO/NV4W7

4.2 Pergunta da pesquisa

A pergunta de pesquisa a ser respondida ao final foi a seguinte:

“O que se tem produzido na literatura científica sobre o uso da botulínica A em pacientes com disfunção temporomandibular e cefaleia refratários à terapia de primeira linha?”

Tabela 1 – Componentes da pesquisa – Acrônimo PCC

Descrição	Abreviação	Componentes da pergunta
População	P	Portadores de DTM e cefaleia primária
Conceito	C	Uso da Toxina botulínica A
Contexto	C	Pacientes refratários à terapia primária

Fonte: Elaborada pela autora, 2023.

4.3 População alvo

Indivíduos portadores de DTM e cefaleia. Agrupados segundo a Classificação Estatística Internacional de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) dentro das categorias: K 07-6, G 43, G 44-2, G 44-846.

População acima de 18 anos, sem distinção de sexo.

Tabela 2 – Classificação Estatística Internacional de Problemas Relacionados à Saúde – CID -10

CID -10	Descrição
K 07 - 6	Transtornos da articulação temporomandibular
G43	Enxaqueca
G44-2	Cefaleia tensional
G 44 - 846	Cefaleia ou dor facial atribuída a moléstia da articulação temporomandibular

Fonte: Elaborada pela autora, 2023.

4.4 Identificação de estudos relevantes

Esta revisão envolveu buscas nas bases de dados *Pubmed/Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)*, *LILACS (Latin American and*

Caribbean Health Science Literature) e Cochrane, por incluírem uma variedade de artigos em saúde e avaliação de tecnologias da área. A estratégia de busca incluiu consultas na literatura cinzenta utilizando-se os primeiros 200 artigos do *Google Scholar* (busca anônima) e o *Clinical Trials.com*.

A etapa de seleção iniciou com a definição do *string* de pesquisa. A estratégia de busca foi adaptada, de acordo com os caracteres permitidos em cada base. Os termos utilizados, segundo os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings (MeSH Terms)* foram os seguintes:

(Disorder, Temporomandibular Joint) OR (Disorders, Temporomandibular Joint) OR (Joint Disorder, Temporomandibular) OR (Joint Disorders, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Joint Disorder) OR (TMJ Disorders) OR (Disorder, TMJ) OR (Disorders, TMJ) OR (TMJ Disorder) OR (Temporomandibular Disorders) OR (Disorder, Temporomandibular) OR (Disorders, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Disorder) OR (Temporomandibular Joint Diseases) OR (Disease, Temporomandibular Joint) OR (Diseases, Temporomandibular Joint) OR (Joint Disease, Temporomandibular) OR (Joint Diseases, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Joint Disease) OR (TMJ Diseases) OR (Disease, TMJ) OR (Diseases, TMJ) OR (TMJ Disease)

AND

(Clostridium botulinum A Toxin) OR (Botulinum Toxin A) OR (Toxin A, Botulinum) OR (Botulinum Neurotoxin A) OR (Neurotoxin A, Botulinum) OR (Botulinum A Toxin) OR (Toxin, Botulinum A) OR (Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum Neurotoxin Type A) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR (Meditoxin) OR (Botox) OR (Neuronox) OR (Oculinum) OR (Vistabex) OR (OnabotulinumtoxinA) OR (Onabotulinumtoxin A) OR (Vistabel)

AND

(Headache Disorder) OR (Cephalgia Syndromes) OR (Cephalgia Syndrome) OR (Headache Syndromes) OR (Headache Syndrome) OR (Syndrome, Headache) OR (Chronic Daily Headache) OR (Chronic Daily Headaches) OR (Daily Headache, Chronic) OR (Daily Headaches, Chronic) OR (Headache, Chronic Daily) OR (Headaches, Chronic Daily) OR (Chronic Headache) OR (Chronic Headaches) OR (Headache, Chronic) OR (Headaches, Chronic) OR (Headache, Intractable) OR (Headaches, Intractable) OR (Intractable Headache) OR (Intractable Headaches)

4.5 Seleção de estudos

A meta desta revisão foi ter o conhecimento amplo sobre a terapia com Toxina Botulínica no tratamento de DTM e cefaleia.

Ao longo da revisão foram selecionadas pesquisas, sem restrição de idioma ou ano de publicação, com a inclusão de variados tipos de estudos os quais foram aceitos pela necessidade do conhecimento amplo sobre o tema.

Os critérios de inclusão foram estabelecidos da seguinte forma:

- Desenho do estudo: Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos transversais, estudos de coorte, estudos de caso-controle, série de casos e relato de caso

- Domínio: Uso de toxina botulínica no tratamento de DTM e cefaleias.

Quanto aos critérios de exclusão foram considerados os seguintes:

- Artigos duplicados - em caso de estudos repetidos foi mantida apenas uma versão do mesmo.

- Estudos fora do domínio não foram incluídos, bem como cartas ao editor, artigos do tipo editorial, opinião de especialistas.

- Artigos completos indisponíveis não foram considerados.

Uma vez delimitados e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, seguiram para avaliação e classificação todos os artigos encontrados com o *string* inicial disponíveis nas bases de dados escolhidas. O gerenciador de referências *Rayyan – Intelligent Systematic Review* (<HTTPS://www.rayyan.ai/>) foi utilizado para a seleção de artigos. Os revisores DJBR e LM, após período de treinamento para padronização do uso do gerenciador, iniciaram a análise de modo independente, realizando a leitura inicial dos títulos. O segundo passo foi compreendido pela leitura do resumo em busca da identificação dos Descritores / Palavras chave e do domínio. Permanecendo dúvidas sobre a elegibilidade, o artigo foi encaminhado para leitura na íntegra. Deste modo procedeu-se a avaliação segundo a ótica dos critérios de inclusão e exclusão. As discordâncias entre os examinadores foram resolvidas por um terceiro revisor RSC, que fez o julgamento final sobre o artigo. O decurso de seleção dos estudos está demonstrado no Diagrama de Fluxo do *PRISMA - SCR*.

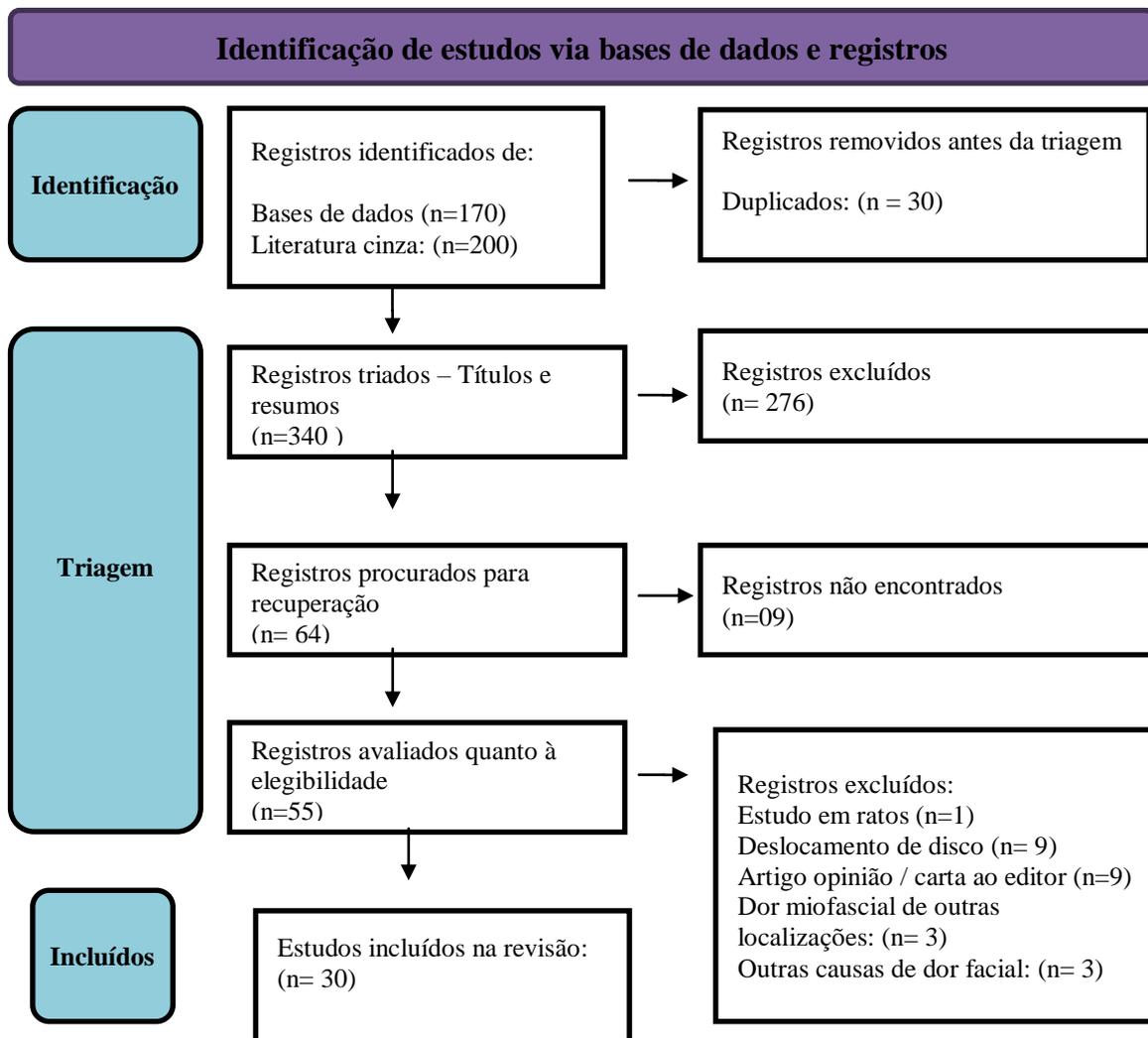
5 RESULTADOS

O objeto deste estudo de escopo foi avaliado com busca nas bases de dados *Pubmed/Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)*, *LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature)* e *Cochrane*. A busca na literatura cinzenta avaliou o *Google Scholar* de forma anônima e o *Clinical Trials.com*.

A primeira busca foi realizada em novembro de 2022, simultaneamente em todas as plataformas, com atualização da pesquisa em setembro de 2023.

O fluxograma *PRISMA- SCR* diagramado abaixo na figura 1 apresenta o caminho de seleção dos artigos encontrados.

Figura 1 – Diagrama de fluxo de pesquisa de literatura.



Fonte: Elaborada pela autora, 2023.

Foram identificados 370 artigos dentre as plataformas indicadas e a literatura cinza. Após remoção de artigos duplicados, 340 estudos seguiram para avaliação de títulos, com exclusão nesta etapa de 276 trabalhos. Foram encaminhados 64 artigos para recuperação, com 55 títulos referidos para leitura de resumo e avaliação da elegibilidade. Os nove artigos excluídos nesta etapa não estavam disponíveis na íntegra, de modo que não puderam ser resgatados. Com a avaliação do resumo as dúvidas que permaneceram referentes à seleção, foram esclarecidas com a leitura do estudo na íntegra. Nesta fase, foram identificados 25 títulos fora do escopo da pesquisa conforme a tabela 3.

Tabela 3 – Motivos de exclusão dos artigos

Motivo	Número de artigos
Estudo em ratos	01
Associação com deslocamento de disco	09
Artigo de opinião / Carta ao editor	09
Dor miofascial de outras localizações	03
Outras causas de dor facial	03

Fonte: Elaborada pela autora, 2023.

A seleção foi concluída com 30 artigos designados para extração de dados e mapeamento de informações. O número de estudos selecionados foi considerado grande e justificado pela proposta de revisão de escopo, a qual tem amplitude que permite uma extensão de análise de múltiplas variáveis. Além disso, acrescenta-se a esta informação a análise de duas condições que possuem relevância global, tais como cefaleia e DTM, estando ambas inseridas em um contexto compartilhado.

Os artigos foram analisados para identificação dos seguintes elementos: autor, periódico, ano de publicação, país, desfechos avaliados, intervenção realizada, grupo comparador, tempo de seguimento, resultados referentes à redução da dor, aumento de abertura da boca, melhora da qualidade de vida, dose de toxina botulínica utilizada, locais de aplicação, eventos adversos e lacunas existentes.

Os estudos apresentaram diferenças significativas de sistematização, fato que explica a fragilidade da maioria das revisões selecionadas. Os trabalhos selecionados foram publicados a partir do ano 2002, sendo 63% deles divulgados nos últimos cinco anos.

Os locais de origem dos periódicos foram diversificados, com publicações Americanas, Canadenses, de diversos países Europeus, com destaque para o Reino Unido e seis publicações originárias do Brasil. Países asiáticos publicaram nove produções.

Todos os estudos tiveram como intervenção o uso da Toxina Botulínica A, em sua maioria com o Botox A[®], uma pesquisa utilizou Xeomim[®] (Patel *et al.*, 2017) e outra teve como intervenção o Dysport[®] (Guarda-Nardini *et al.*, 2012).

Diversos desfechos foram avaliados, com predomínio de avaliação de dor em local de ATM e cefaleia, avaliada majoritariamente por Escala Visual Analógica informada pelos pacientes. A abertura da boca foi o segundo desfecho mais mensurado, avaliado em 60% dos estudos. Estimativa de melhoria de qualidade de vida foi analisada no estudo de Kutük em 2019 por avaliação de recuperação funcional dos movimentos da mandíbula (Kutük *et al.*, 2019). Outro estudo citou como forma de avaliação da qualidade de vida a utilização de escala visual para o paciente marcar a percepção de impacto da doença em seu dia a dia, a qual foi considerada pelo próprio autor uma forma simples de julgamento visto que não utilizou questionários específicos para avaliação de bem estar (Farrier *et al.*, 2020). O terceiro artigo que explorou melhora de qualidade de vida, utilizou questionários específicos para cefaleia, com indicadores demográficos, aferições de frequência de sintomas, investigação de necessidade de terapia farmacológica diária e média cumulativa de horas com dor (Kocaman *et al.*, 2018).

De forma minoritária, outros desfechos foram avaliados entre os anos de 2017 e 2020. Na Índia, em 2017, o grupo de Jadhao avaliou em dois serviços de cirurgia maxilofacial, 24 pacientes com bruxismo tratados com Botox A[®] (Jadhao *et al.*, 2017). No ano de 2019 na Turquia, Kütük, do departamento de otorrinolaringologia, comparou a força da mandíbula durante a mordida e sinais de crepitação articular em grupos tratados com toxina botulínica A e agulhamento seco (Kütük *et al.*, 2019). A hipertrofia muscular do masseter foi avaliada em 2020 por Farrier, no Reino Unido, com um estudo piloto em 10 pacientes submetidos a injeções com a toxina botulínica A (Farrier *et al.*, 2020). Não foram encontrados outros estudos com os mesmos desfechos avaliados.

Os artigos apresentaram grande variação quanto à escolha dos grupos comparadores. Foram identificados nos grupos de comparação medidas não invasivas como fisioterapia, especialmente com liberação miofascial, placas oclusais,

repouso, injeções com salina, agulhamento seco, laser de baixa potência e anestésicos locais como lidocaína, bupivacaína e prilocaína. Um terço dos artigos não apresentou grupo controle e seus autores mensuraram no mesmo grupo os efeitos antes e após a intervenção com toxina botulínica A (Freund *et al.*,2002; Sidebotton *et al.*, 2013; Baker, 2016; Kocaman, *et al.*, 2017; Khan, 2018; Daily *et al.*, 2020; Farrier *et al.*,2020; Al- Hussain *et al.*, 2021; Alshalah *et al.*,2021; Oksanen *et al.*, 2022).

A avaliação parcial, como estudo piloto, permitiu observar os desfechos mais avaliados, confirmando os artigos dentro do escopo da pesquisa. O trabalho seguiu para a segunda etapa com a extração dos dados para mapeamento da literatura.

Tabela 4 - Artigos selecionados para extração dos dados

Artigo	Autor	Periódico	Ano	Local	Desfechos avaliados	Intervenção	Comparador
Localized Myofascial Pain Responds Better Than Referring Myofascial Pain To Botulinum Toxin Injections	Abboud, WA	International Journal of Oral and Maxillo facial Surgery	2017	Israel	Redução da dor localizada e referida	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Repouso, fisioterapia, placas oclusais, relaxantes musculares
Effect of Local Anesthetic Versus Botulinum Toxin-A Injections for Myofascial Pain Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis	Sara Ahmed, HBSC	The Clinical Journal of Pain	2019	Canadá	Redução da dor miofascial relacionada à DTM	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Anestésicos locais
Effectiveness of Botulinum Toxin in Managing Temporomandibular Disorders: A Systematic Review	Al-Hussain, A	Journal Of Healthcare Sciences	2021	Arábia Saudita	Redução da dor e amplitude de abertura da boca	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Sem grupo comparador
The role of Botox [®] in the Management of TMJ Disorders- A Systematic Review	Almutairi, FA	Annals of Dental Specialty	2020	Arábia Saudita	Redução da dor localizada	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Placebo; medidas não invasivas
Effect Of Botox [®] (Botulinum Toxin) On	Alshalah, Muamer	Annals of the Romanian Society for	2021	Iraque	Redução da dor em ATM e	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Sem grupo comparador

Pain Management For Patient Suffering From Temporomandibular Joint Disorder & Migraine		Cell Biology			cefaléia		
Effectiveness of Botulinum Toxin Type A For The Treatment of Chronic Masticatory Myofascial Pain: A Case Series	Baker, JS	The Journal of American Dental Association	2016	Estados Unidos	Redução da dor em ATM; aumento de abertura da boca; redução de pontos de dor palpável	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Sem grupo comparador
The Use of Botulinum Toxin-A in the Treatment of Muscular Temporomandibular Joint Disorders	Calis, AS	Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery	2019	Turquia	Redução da dor em ATM; aumento de abertura da boca; aumento da força da mordida	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Repouso, fisioterapia, placas oclusais, relaxantes musculares
Impact Age in Treatment Myofascial Pain With Temporomandibular Joint Disorders by Botox Injection	Daily, ZA	Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology	2020	Iraque	Redução da dor em ATM; aumento da abertura da boca; redução de estalidos	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Sem grupo comparador
Jaw Muscles Myofascial Pain and Botulinum Toxin	Antonia, MD	Revista Dor	2013	Brasil	Redução da dor em ATM; aumento da abertura da boca	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Placebo (injeções de salina); liberação miofascial

The Effect of Laser and Botulinum Toxin in the Treatment of Myofascial Pain and Mouth Opening: A Randomized Clinical Trial	De Carli, BM	Journal of Photochemistry & Photobiology	2016	Brasil	Redução da dor em ATM; aumento da abertura da boca	Toxina botulínica A: Botox A®	Laser de baixa potência
Efficacy of Botulinum Toxin Type-A I in the Improvement of Mandibular Motion and Muscle Sensibility in Myofascial Pain TMD Subjects: A Randomized Controlled Trial	Canales, G de La Torre	Toxins	2022	Brasil	Melhora da abertura da boca; redução dos pontos dolorosos	Toxina botulínica A: Botox A®	Injeção de salina
Efficacy of Botulinum Toxin Type A in the Management of Masticatory Myofascial Pain: A Retrospective Clinical Study	Hoz, JL de la	The Journal of the American Dental Association	2021	Espanha	Redução da dor em ATM; aumento da abertura da boca	Toxina botulínica A: Botox A®	Fisioterapia e relaxante muscular
Can We Justify the Continued Use of Botulinum Toxin A in the Management Of Myofascial Pain?	Farrier, JN	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	2020	Reino Unido	Redução da dor em ATM; medida volumétrica do músculo masseter	Toxina botulínica A: Botox A®	Sem grupo comparador
Relief Of Tension-Type Headache	Freund, BJ	Headache	2002	Canadá	Redução da dor em ATM;	Toxina botulínica A: Botox A®	Sem grupo comparador

Symptoms In Subjects With Temporomandibular Disorders Treated With Botulinum Toxin-A					redução da cefaleia		
Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers: A Controlled Placebo Pilot Study	Guarda - Nardini, L	The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice	2014	Itália	Redução da dor em ATM; aumento da abertura da boca	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Injeção de salina
Myofascial Pain of the Jaw Muscles: Comparison of Short-Term Effectiveness of Botulinum Toxin Injections and Fascial Manipulation Technique	Guarda - Nardini, L	Journal Of Craniomandibular Practice	2012	Itália	Redução da dor em ATM; aumento da abertura da boca	Toxina botulínica A: Dysport [®]	Fisioterapia: manipulação facial
Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain and Occlusal Force Characteristics of Masticatory Muscles in Bruxism	Jadhao, VA	Indian Journal of Dental Research	2017	Índia	Dor em repouso e durante a mastigação; força oclusal no bruxismo	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Placebo: injeção de salina; controle sem intervenção
Short Term Effect of Botulinum Toxin A Among Individuals With Headache Attributed to TMD: A	Khan, M	https://ubir.buffalo.edu	2018	Estados Unidos	Redução do número de dias com cefaleia associada à	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Sem grupo comparador

Pilot Study					DTM		
Evaluation of Onabotulinum toxina Treatment in Patients With Concomitant Chronic Migraine and Temporomandibular Disorders	Kocaman, G	Archives of Neuropsychiatry	2018	Turquia	Redução da cefaleia em pacientes com e sem DTM	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Sem grupo comparador
Comparison of the Efficacies of Dry Needling and Botox Methods in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome Affecting the Temporomandibular Joint	Kütük, SG	The Journal of Craniofacial Surgery	2019	Turquia	Redução de dor em ATM, crepitação, abertura da boca e força mandibular	Toxina botulínica A: Botox A [®]	agulhamento seco
Botulinum Toxin for Temporomandibular Disorders: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines	La Fleur, P	CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal	2020	Canadá	Redução da dor em ATM, abertura da boca e melhora da qualidade de vida	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Placebo (injeções de salina); placas oclusais; fisioterapia
Botulinum Toxin Type A for Painful Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis	Machado, D	The Journal of Pain	2019	Brasil	Redução da dor em ATM; melhora da qualidade de vida	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Placebo (injeção de salina); nenhuma intervenção; fisioterapia

Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection	Montes-Carmona, JF	Toxins	2021	Espanha	Redução da dor em ATM; abertura da boca	Toxina botulínica A: Botox A®	Solução salina; injeção de lidocaína
Temporomandibular Disorder Patients Benefit From Intramuscular Botulinum Toxin Type A Injections	Oksanen, E	The Journal of Craniofacial Surgery	2022	Finlândia	Melhora da qualidade de vida	Toxina botulínica A: Botox A®	Sem grupo comparador
Incobotulinum toxin Injection for Temporomandibular Joint Disorder	Patel, A A	Annals of Otology, Rhinology & Laryngology	2017	Estados Unidos	Melhora da dor em ATM	Toxina botulínica A: Xeomin®	Injeção de salina
Botulinum Injection for the Management of Myofascial Pain in the Masticatory Muscles. A Prospective Outcome Study	Sidebottom, A J	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	2013	Reino Unido	Redução da dor em ATM; aumento da abertura da boca	Toxina botulínica A: Botox A®	Sem grupo comparador
Botulinum Toxin in the Management of Temporomandibular Disorders: A Systematic Review	Thambar, S	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	2020	Inglaterra	Redução da dor em ATM; aumento da abertura da boca	Toxina botulínica A: Botox A®	Injeção de salina; fisioterapia com liberação miofascial
Type A Botulinum Toxin in the	Von Lindern, JJ	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	2003	Alemanha	Redução da dor em ATM	Toxina botulínica A: Botox A®	Injeção de salina

Treatment of Chronic Facial Pain Associated With Masticatory Hyperactivity							
Does The Use of Botulinum Toxin Reduce the Intensity of Myofascial Pain in Adult Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis	Wambier, LM	Dentistry and Oral Epidemiology	2021	Brasil	Redução da dor em ATM	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Injeção de salina
Placa Oclusal Versus Toxina Botulínica Para Controle da Dor na Disfunção Temporomandibular: Uma Revisão Sistemática	Weymar, LM	http://guaiaca.ufpel.edu.br:8080	2021	Brasil	Redução da dor em ATM	Toxina botulínica A: Botox A [®]	Placa oclusal

Fonte: Elaborada pela autora, 2023.

6 DISCUSSÃO

O tema proposto apresenta-se relativamente novo, visto que as aplicações do uso da toxina botulínica A vem crescendo nas áreas de odontologia e da medicina. Há carência de protocolos e convenções em cada área ainda não estão firmadas quanto às indicações, locais de aplicação, dose e custo benefício.

Durante a extração dos dados foram identificadas as principais características de cada estudo, permitindo a ampliação do conhecimento que está caminhando rumo à consolidação e do que subsiste como incógnita factual.

O tempo de seguimento dos estudos foi amplamente variado, com pesquisas executadas no tempo mínimo de 28 dias até abordagens estendidas a um prazo de 11 anos. Quase 70% dos autores executaram a análise com tempo máximo de seis meses e não seguiram com seus estudos em longo prazo para avaliação de múltiplas administrações de Botox-A[®]. Oksanen *et al.*, em 2022, apresentaram estudo com seguimento estendido retrospectivo, onde tiveram acesso ao histórico de pacientes com até 11 anos de terapia periódica com a neurotoxina (Oksanen *et al.*, 2022). Os autores Wambier *et al.*, La Fleur e Baker não relataram o tempo de seguimento (Wambier *et al.*, 2021; La Fleur, Adams, 2020; Baker, Nolan, 2016). Outra amplitude detectada foi o número de pacientes tratados, com variação de 10 até 220 indivíduos por estudo. A predominância foi de análises realizadas como estudos piloto, com suas sequências ainda não apresentadas e número de pacientes insuficiente para considerar os resultados como impactantes.

O principal desfecho avaliado foi a repercussão do uso da toxina na redução da dor em ATM ou da frequência mensal de cefaleia. Este ponto foi pesquisado por todos os autores e poderia haver expectativa de proximidade de um consenso neste tópico visto que 86 % dos títulos afirmam melhora da dor, sendo deste percentual 80% com significância estatística.

Em 2017 foram apresentados resultados com redução de dor localizada em 38% dos casos e da dor referida em 66% ao final de quatro meses (Abboud *et al.*, 2019). Dois anos depois, ao comparar a toxina botulínica com injeções de anestésicos locais, um artigo apresentou melhora da dor nos dois grupos com maior eficácia no braço de múltiplas injeções de anestésicos locais (Amed *et al.*, 2019). Em 2021 a revisão sistemática realizada na Arábia Saudita entendeu a existência de controvérsias com estudos que evidenciaram melhora da dor em curto prazo,

estudos com ausência de alívio da dor e um estudo ainda informando piora da dor com o uso da toxina botulínica (Al- Hussain *et al.*, 2021). Um ano antes outra equipe saudita registrou resultados semelhantes aos de Al Hussain (Almutairi *et al.*, 2020). A equipe Iraquiana do *Al Kaffel Hospital* apresentou bons resultados no tratamento da cefaleia relacionada à DTM, reduzindo pela metade a frequência de dor mensal no acompanhamento de um ano (Alshalah *et al.*, 2021). Um estudo canadense com recrutamento de 60 pacientes da iniciativa privada avaliou o desfecho de melhora da cefaleia num intervalo de tempo mais curto de três meses, comparando o mesmo grupo antes e depois da administração do Botox A[®]. Apesar do relato de melhora da dor, as fragilidades da pesquisa que não foi controlada nem cega e não teve registro de avaliação estatística, além do curto período de seguimento, dificultam a generalização dos dados para a prática clínica (Freund *et al.*, 2002). A escala visual analógica foi o principal instrumento de medida escolhido para registro de dor na maioria dos estudos, sendo estimada pelo paciente. No entanto, a Divisão de Cirurgia Oral e Maxilofacial do Centro Médico de Montefiore em New York aplicou, de forma pareada, a escala em pacientes e o sistema de escores *Physician Global Assessment*, instrumento de uso da equipe clínica, resultando no reconhecimento da redução do número de pontos dolorosos na musculatura temporal e masseter em 19 pacientes (Baker *et al.*, 2016).

A comparação de Botox A[®] com laser de baixa potência foi tema do artigo que acompanhou 25 portadores de DTM assistidos pela Universidade de Passo Fundo em um período de 30 dias, concluindo pela melhora dos sintomas nos dois braços da pesquisa, sem diferença estatística entre os mesmos (De Carli *et al.*, 2016).

Avaliação de melhora da dor associada à hipertrofia do masseter foi tema de pesquisa da Universidade de Bristol, no Reino Unido onde foram acompanhados 48 pacientes por um curto período de tempo de um mês e meio. Injeção de toxina botulínica A foi administrada em dose única e procedida a comparação de dor em associação à hipertrofia da musculatura massetérica. Ao final deste estudo piloto não houve mudanças em relação ao volume do músculo embora tenha sido registrado por escala visual analógica a melhora da dor ao final da sexta semana, com significância estatística (Farrier *et al.*, 2020).

A comparação da neurotoxina com manipulação miofascial foi realizada pelo Departamento de Cirurgia Maxilofacial da Universidade de Padova na Itália. Foram recrutados 30 indivíduos com diagnóstico de DTM, com 75% da amostra composta

por mulheres, com randomização em dois grupos. O grupo A recebeu as injeções de Botox A[®] no início do seguimento e o grupo B foi submetido a sessões de liberação miofascial de duas a quatro vezes por semana durante um período de três meses. Houve alívio da dor percebida em ambos os grupos, com melhora ligeiramente maior no braço da fisioterapia, sem significância estatística (Guarda - Nardini *et al.*, 2011).

O agulhamento seco foi confrontado com a terapia da toxina pelo departamento de Otorrinolaringologia da *University of Health Sciences*, na Turquia. O estudo prospectivo randomizou 40 pacientes dividindo-os em dois grupos equivalentes para comparar as duas técnicas ao final de um mês e meio. Como resultado houve melhora da dor nos dois grupos, com melhor eficácia no grupo 2 que foi submetido ao agulhamento (Kütük *et al.*, 2019).

Em 2020, no Canadá, foi publicada uma revisão de eficácia e custo efetividade comparando Botox A[®] com terapias não invasivas incluindo fisioterapia, injeções de salina e placas oclusais. Quatro estudos secundários foram analisados resultando na ausência de evidências de melhor eficácia da toxina botulínica na melhora da dor comparada às terapias supracitadas (La Fleur, Adams, 2020).

Uma revisão, divulgada em 2019 pela Universidade Metropolitana de Santos, investigou a toxina usando como comparação placebo com injeções de salina, nenhuma intervenção e fisioterapia. Foram selecionados 10 ensaios com número de pacientes variando de 15 a 90 por estudo e obtidos os seguintes resultados: houve redução da dor em relação ao placebo com um mês de tratamento no grupo do botox, no entanto, não foi registrado melhora quando o mesmo grupo foi reavaliado no terceiro e sexto mês. Redução mais significativa da dor ocorreu no grupo de fisioterapia com liberação miofascial em relação ao grupo do Botox A[®] com três meses. Não houve diferença significativa na comparação com laser de baixa frequência (Machado *et al.*, 2019).

A abertura da boca foi o segundo ponto mais investigado no tratamento de DTM com toxina botulínica. Foram recuperados 18 artigos dentre os quais 12 estudos primários e seis revisões. Naqueles, a avaliação da medida da distância interincisal em milímetros por meio de paquímetro digital foi a técnica padronizada, com registro de abertura sem dor, abertura máxima não assistida e assistida e movimentos laterais direito e esquerdo. As pesquisas apresentam inconstâncias nos resultados, mesmo considerando método igual de aferição. Um argumento talvez relacionado seja a não padronização das técnicas de aplicação e da dose da toxina.

Num conjunto de 18 avaliações, quatro apresentaram resultados de melhora da distância interincisal com relevância estatística. Uma série de casos americana acompanhou 19 pacientes recrutados entre os anos de 2012 e 2015, com acompanhamento por 12 meses e finalizado com a evidência de aumento da abertura máxima da boca sem dor com significância estatística. O mesmo grupo registrou que não houve incremento da abertura voluntária máxima (Baker, 2016). Três ensaios clínicos com a mesma linha de investigação, no Iraque, Brasil e Espanha, apresentaram resultados semelhantes com aumento das medidas em milímetros. No Iraque 28 pacientes foram estratificados por idade e a melhora com maior relevância foi registrada na faixa etária mais jovem de 16 a 22 anos (Daily *et al.*, 2020). O grupo brasileiro seguiu por seis meses 80 indivíduos portadores de DTM e encontrou melhora da abertura da boca na avaliação de final do sexto mês no grupo do Botox A[®] em relação ao grupo controle com salina (Canales *et al.*, 2022). O grupo espanhol, com desenho de estudo semelhante e seguimento de 60 pacientes, diferindo na existência de dois grupos comparadores (salina e lidocaína), encontrou resultados semelhantes ao grupo brasileiro com melhora ao final do sexto mês no grupo da intervenção (Carmona *et al.*, 2021). Cinco pesquisas demonstraram melhora da amplitude da boca, no entanto não apresentaram significância estatística. Um dos estudos não apresentou grupo comparador e os demais utilizaram fisioterapia com técnica de liberação miofascial na análise comparativa (Nardini *et al.*, 2011; Sidebotton *et al.*, 2013; Magali *et al.*, 2013; Calis *et al.*, 2019; Hoz *et al.*, 2021).

Uma equipe de odontologia da Riyadh Elm University na Arábia Saudita realizou uma revisão sistemática que comportou cinco ensaios considerados de baixo risco de viés pela ferramenta Cochrane e investigou de forma secundária o efeito da toxina botulínica sobre abertura da boca. A exploração dos artigos registrou redução da amplitude da abertura da boca (Almutairi *et al.*, 2020).

Em duas revisões sistemáticas não houve evidências de melhora da medida da distância interincisal (Machado *et al.*, 2019; La Fleur; Adams, 2020). Três ensaios clínicos também publicaram resultados que demonstram não existir melhora da abertura da boca. De Carli utilizou como comparação laser de baixa frequência, sem melhora dos parâmetros em nenhum dos dois grupos (De Carli *et al.*, 2016). Agulhamento seco, comparado com Botox A[®], apresentou melhora da abertura da boca, no entanto o estudo foi restrito a apenas um mês de tratamento. Deste modo

não é possível afirmar se os resultados com extensão para seis meses seriam semelhantes (Kütük *et al.*, 2019). Guarda - Nardini reavaliou sua população em 2014 com número menor de 20 participantes, mas com período de seguimento maior de seis meses e apresentando outro grupo comparador que foi submetido a injeções de salina, desta vez não demonstrou melhora na abertura em nenhum dos grupos (Guarda - Nardini *et al.*, 2014).

Três revisões sistemáticas apresentaram resultados conflitantes em relação a este tópico, sendo a heterogeneidade dos estudos e ausência de padronização dos protocolos a principal hipótese para justificar as controvérsias (Thambar *et al.*, 2020; Al Hussain, *et al.*, 2021; Wambier *et al.*, 2021).

Quanto à melhoria na qualidade de vida houve várias citações ao longo dos títulos, no entanto a leitura identificou que os autores, em sua maioria, referiam-se à melhora da dor. Um estudo com curto seguimento comparou a recuperação funcional da mastigação após um mês e meio de intervenção com toxina botulínica ou agulhamento seco. A reabilitação foi relacionada à melhor qualidade de vida e observada de forma estatisticamente significativa no braço que usou agulhamento (Kütük *et al.*, 2019).

A Universidade de Bristol, no Reino Unido fez uso da Escala Visual Analógica como instrumento de coleta de dados para relatar a qualidade de vida geral relacionada à dor ocasionada por hipertrofia massetérica. Com tempo de seguimento reduzido a um mês e meio este estudo piloto não observou mudança significativa no volume do músculo hipertrofiado, conseqüentemente não relatando melhora da percepção de qualidade de vida. (Farrier *et al.*, 2020).

Uma pesquisa turca, da Faculdade de Medicina de Istambul apurou com diários de cefaléia, o número de dias por mês sem sintomas, a necessidade de uso de analgésicos e relaxantes musculares e a média de horas de dor, relacionando os dados à qualidade de vida. Com a utilização de dois ciclos de administração de toxina onabotulínica os pesquisadores reconheceram melhora dos parâmetros ao final do sexto mês, reconhecendo melhora clínica global no tratamento de cefaleia primária associada ou não à DTM (Kocaman, 2018).

Um dos tópicos mais críticos avaliados e que se apresenta como grande elemento de interesse foi a dose utilizada de toxina botulínica nos diversos protocolos. Ao final da análise foi observada uma ausência de padronização. De modo quase universal as injeções foram administradas nos músculos masseteres,

temporais e pterigóideos. A variação dos locais de aplicação ocorreu em poucos estudos que investigaram tratamento da cefaleia e estenderam a administração à musculatura frontal, músculos da região cervical e ombros (Almutairi *et al.*, 2020; Alshalah *et al.*, 2021). A dose anunciada variou em Unidades e na sua forma de registro. Enquanto alguns autores informaram a dose total administrada, outros preferiram anunciar a dose/ músculo ou ainda dose/ ponto gatilho. A falta de metodização das doses é viés que interfere no julgamento dos resultados. Dentro de um mesmo estudo houve variação de doses entre os pacientes (Ahmed *et al.*, 2019).

As doses citadas nos arquivos que descrevem melhora significativa da dor foram assim relatadas: Abboud em 2017 utilizou para tratamento de DTM, de 30 a 180 U/ paciente; Alshalah em 2021 registrou tratamento de migrânea com dose de 155 a 195 U/ paciente; Baker em 2016 realizou tratamento com dose fixa de 90U / paciente obtendo redução do número de pontos dolorosos em musculatura mastigatória; em 2019 Calis e em 2020 Daily aplicaram 100 U fixas com melhora da dor ao longo de seis e três meses respectivamente; Canales em 2022, no Brasil, usou doses de 80U, 140 U e 200 U e comparou os resultados referindo melhora da dor sem diferenças nos três grupos. Dose mais elevada foi infundida por Guarda-Nardini em 2011, com 300 U injetadas em musculatura mastigatória, comparando com liberação miofascial, apresentou melhora da dor nos dois grupos, porém ligeiramente maior no grupo da fisioterapia. Dose de 42 U foi aplicada em masseter em pesquisa acompanhada por cinco meses e meio, na qual o autor Weymar, em 2021, descreve redução das tensões nas regiões de côndilos no grupo que recebeu a toxina comparando-se com placas oclusais.

Os efeitos adversos registrados foram todos considerados leves e tiveram resolução espontânea em curto período. Dos 30 artigos avaliados, 13 informaram efeitos adversos. Os efeitos mais freqüentes citados foram desconforto local, dor, rubor, cefaleia, sintomas gripais (Abboud *et al.*, 2017; Ahmed *et al.*, 2019; Almutairi *et al.*, 2020; Al-Hussain *et al.*, 2021). Queda da pálpebra está referida em estudo de 12 meses que utilizou dose variando de 155 a 190 U de toxina (Alshalah *et al.*, 2021). O ensaio clínico que pareou para comparação as doses de 80, 140 e 200 U registrou redução da massa óssea da mandíbula dose dependente e redução da espessura muscular com doses superiores a 140 U (Canales *et al.*, 2022). A toxina onabotulínica foi associada à elevação da sobrancelha em 7% dos pacientes num acompanhamento de seis meses (Kocaman *et al.*, 2018). Paralisia momentânea do

zigomático repercutindo em dificuldade para sorrir na primeira semana do tratamento ocorreu em alguns pacientes submetidos à dose de 50 a 300 U, sem registro de relação dose/ dependente (Sidebotton *et al.*, 2012; Thambar *et al.*, 2020). Nenhum evento adverso foi permanente.

Esta revisão de escopo foi um trabalho original, elaborado com estatística de busca abrangente e utilizou diferentes tipos metodológicos de estudos. Dentre os pontos fortes destaca-se a amplitude de visão mundial sobre o tema, com identificação de diferentes formas de utilização da toxina ao redor do mundo. Permitiu conhecer a segurança do tratamento e os grupos que se beneficiaram da terapia. O predomínio de estudos pilotos com curto andamento e sem publicação de seguimento foi a principal limitação observada neste rastreo.

7 CONCLUSÃO

A toxina botulínica é um tema amplamente estudado no mundo, sendo o Brasil um dos países com mais publicações na área. A diagramação da literatura dentro deste tema não encontrou uniformidade nos desenhos dos estudos. Foram utilizados grupo comparadores variados com técnicas fisioterápicas, injeções de salina, medidas comportamentais e um terço dos estudos realizou comparações dentro do mesmo grupo antes e após administração da toxina botulínica.

Apesar de discrepâncias quanto ao desfecho da dor, a toxina apresenta-se como uma terapia de segunda linha que traz resultados favoráveis, especialmente associadas a terapias comportamentais. A falta de significância na análise estatística foi percebida de modo mais explícito na investigação de melhora da abertura da boca, com resultados que variaram de positivos a ausência e até piora da abertura interincisal. Poucos estudos avaliaram qualidade de vida e esta foi associada ao julgamento de melhora de dor, não apresentando instrumento próprio de avaliação, o que deixa mais uma lacuna nesta investigação.

A variação de doses, sua falta de estratificação para comparação dos resultados e as várias técnicas de aplicação abrem um capítulo à parte de apuração pela necessidade de se definir o melhor custo/ risco/ benefício para os pacientes. Doses variando de 30 a 300 U foram registradas com respostas individuais variáveis entre os pacientes. Os locais de aplicações mais registrados para tratamento de DTM foram musculatura de masseter, temporal e pterigóideo, com musculatura frontal e occipital sendo infiltrada na avaliação de cefaleias associadas. Efeitos adversos leves e temporários corroboram para recomendação, considerando risco e benefício, do uso da toxina como terapia de segunda linha segura.

Este mapeamento confirmou a necessidade de estudos robustos e planejados com grande número de participantes e tempo estendido, com padronização de doses e locais de aplicação, que permitam a extração de dados aplicáveis ao manejo clínico. No entanto, os aspectos analisados já fortalecem uma relação benéfica no uso na toxina botulínica.

REFERÊNCIAS

- ABBOUD, W.A. *et al.* Localized myofascial pain responds better than referring myofascial pain to botulinum toxin injections. **Int J Oral Maxillofac Surg.**v. 46, n.11, p.1417–1423, may. 2017.
- AL-HUSSAIN, A. *et al.* Effectiveness of Botulinum Toxin in Managing Temporomandibular Disorders: A Systematic Review. **J. Health Sci.** v. 2021, p. 7-15, apr. 2021.
- AHMED, S. *et al.* Effect of Local Anesthetic Versus Botulinum Toxin-A Injections for Myofascial Pain Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clin J Pain.** v.35, n.4, p. 353-367, apr. 2019.
- ALMUATARI, F.A. *et al.* The Role Of Botox In The Management Of Tmj Disorders – A Systematic Review. **Ann. Dent. Special.**v. 8, n.4, p. 1-9, oct.2020.
- ALSHALAH, M; AL JAWAD, A.J; AL JAWAD, H.J. Effect of Botox (Botulinum Toxin) on Pain Management for Patient Suffering from Temporomandibular Joint Disorder & Migraine. **Annals of RSCB.** p. 2811-2815, may. 2021.
- ANTONIA, M.D. *et al.* Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. **Ver. Dor.** v.14, n. 1, p.52-57, jan-mar. 2013.
- BAKER, J.S; NOLAN, P.J. Effectiveness of botulinum toxin type A for the treatment of chronic masticatory myofascial pain: A case series. **J Am Dent Assoc.** v. 148, n.1, p. 33-39, jan. 2017.
- CALIS, A.S; COLAKOGLU, Z. GUNBAY, S. The use of Botulinum Toxin-A in the treatment of muscular temporomandibular joints disorders. **J Stomatol Oral Maxillo Fac Surg.** v. 120, n 4, p. 322-325, sep. 2019.
- CRUZ,Diogo. *et al.* Genetic overlap between temporomandibular disorders and primary headaches: A systematic review. **Jpn Dent Sci Rev.** v. 58, p. 69-88, feb. 2022.
- DAILY, Z *et al.* Impact Age in Treatment Myofacial Pain with Temporomandibular Joint Disorders by Botox Injection. **Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology.** v. 14, p. 514-519, jun. 2021.
- DE-LA-HOZ, J. L. *et al.* Efficacy of botulinum toxin type A in the management of masticatory myofascial pain: A retrospective clinical study. **J Am Dent Assoc.** v. 153, n. 7, p. 683-691. Jul. 2022.
- DE LA TORRE, C. *et al.* Efficacy of Botulinum Toxin Type-A I in the Improvement of Mandibular Motion and Muscle Sensibility in Myofascial Pain TMD Subjects: A Randomized Controlled Trial. **Toxins.** v. 14, n. 7,p. 441 – 450, jun. 2022.

DE CARLI, B.M. *et al.* The effect of laser and botulinum toxin in the treatment of myofascial pain and mouth opening: A randomized clinical trial. **J Photochem Photobiol B**. v.159, p.120-123, mar. 2016.

DRESSLER, D. Botulinum toxin drugs: brief history and Outlook. **J Neural Transm.** v. 123, n. 3, p. 277-279, mar. 2015.

ELIASSEN, M. *et al.* Self-exercise programmes and occlusal splints in the treatment of TMD-related myalgia-Evidence-based medicine?. **J Oral Rehabil.** v. 46, n. 11, p.1088-1094, nov. 2019.

FARRIER, J.N. *et al.* Can we justify the continued use of botulinum toxin A in the management of myofascial pain? **Br J Oral Maxillofac Surg.** v. 58, n. 9, p. 1133-1138, jul. 2020.

FREUND, B.J; SCHWARTZ, M. Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. **Headache.** v. 42, n. 10, p. 1033-1037, nov. 2002.

GUARDA-NARDINI, L. *et al.* Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. **Cranio.** v. 26, n. 2, p. 126-135, apr. 2008.

GUARDA-NARDINI, L. *et al.* Myofascial pain of jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. **Cranio.** v. 30, n. 2, p. 95-102, apr. 2012.

GRAFF-RADFORD,S.B.; ABBOTT, J.J. Temporomandibular Disorders and Headache. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am.** v. 28, n. 3, p. 335- 349, aug. 2016.

GUPTA, V.K. Botulinum toxin – a treatment for migraine? A systematic review. **Pain Med**,v.7, n. 5, p. 386-394, oct. 2006.

HÄGGMAN-HENRIKSON, B. *et al.* Pharmacological treatment of orofacial pain – health technology assessment including a systematic review with network meta-analysis. **J Oral Rehabil.** v. 44, n. 10, p. 800-826, oct. 2017.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. **Cephalalgia**, n 38, p1-211, jan. 2018.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). GBD Compare. Seattle,WA: IHME, University of Washington, 2019. Available from https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/headache-disorders-level-3-cause (Accessed [13 october 2023]).

JADHAO, VA *et al.* Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. **Indian J Dent Res.** v. 28, n. 5, p. 493 – 497, sep- oct. 2017.

KHAN, M. **Short Term Effect of Botulinum Toxin A among Individuals with Headache Attributed to TMD: A Pilot Study**. 2018. 47 p. Tese (Mestrado em odontologia) - Faculty of Graduate School, University at Buffalo, State University of New York, 2018.

KHAWAJA, S.N. *et al.* Effectiveness, Safety, and Predictors of Response to Botulinum Toxin Type A in Refractory Masticatory Myalgia: A Retrospective Study. **J Oral Maxillofac Surg**. v. 75, n. 11, p. 2307 – 2315, Nov. 2017.

KOCAMAN, G *et al.* Evaluation of Onabotulinumtoxin A Treatment in Patients with Concomitant Chronic Migraine and Temporomandibular Disorders. **Noro Psikiyatrs Ars**. v. 55, n. 4, p. 330-336, dec. 2018.

KÜTÜK, S.G. *et al.* Comparison of the efficacies of dry needling and botox methods in the treatment of myofascial pain syndrome affecting the tempomandibular joint. **J Craniofac Surg**. v. 30, n. 5, p. 1556-1559, jul. 2019.

LA FLEUR, P; ADAMS, A. Botulinum Toxin for Temporomandibular Disorders: A review os clinical effectiveness, cost – effectiveness, and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. feb, 2020. Disponível em: [HTTPS://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562946/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562946/)

MACHADO, D. *et al.* Botulinum toxin type A for painful temporomandibular disorders: systematic review and meta-analysis. **J Pain**. v. 21, n.3, p. 281-293, sep. 2019.

MAIXNER, W. Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study - the OPPERA study. **J Pain**. v.12, n. 11, p. 4- 11. Nov. 2011.

MONTES-CARMONA, J.F; GONZALEZ-PEREZ, L.M; INFANTE-COSSIO, P. Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. **Toxins**. v. 13, n. 1, p. 6- 19, dec. 2020.

MYERS, C.D.; WHITE, B.A.; HEFT, M.W. A review of complementary and alternative medicine use for treating chronic facial pain. **J Am Dent Assoc**. v.133, n. 9, p.1189 – 1196, sep. 2002.

OKSANEN, E, *et al.* Temporomandibular Disorder Patients Benefit From Intramuscular Botulinum Toxin Type a Injections. **J Craniofac Surg**. v. 33, n. 1, p. 1159-1161, jun. 2022.

OLLA, D. *et al.* Migraine Treatment. **Clin Plast Surg**, v. 47, n. 2, p. 295-303, apr. 2020.

PATEL, A.A; LERNER, M.Z; BLITZER, A. Incobotulinum toxin A injection for temporomandibular joint disorder. **Ann Otol Rhinol Laringol**. v. 126, n. 4, p. 328-333, apr. 2017.

RÉUS, J.C. *et al.* Association between primary headaches and temporomandibular disorders. A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Dental Association**. v. 153, n.2, p. 120-131.e6, fev. 2022.

SHEN, B; WANG, L. Impact of the botulinum –A toxin on prevention of adult migraine disorders. **J Integ Neurosci**. v. 19, n. 1, p. 201-208, mar. 2020.

SIDEBOTTOM, A.J; PATEL, A.A; AMIN. J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. **Br J Oral Maxillofac Surg**. v. 51, n. 3, p. 199-205, apr. 2013.

SLADE, G.D. *et al.* Study methods, recruitment, sociodemographic findings, and demographic representativeness in the OPPERA study. **J Pain**. v.12, n. 11, p.12-26, Nov.2011.

SLADE, G.D. *et al.* Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. **J Dent Res**. v. 95, n.10, p. 1084-1092, sep. 2016.

TCHIVILEVA, I.E. *et al.* Clinical, psychological, and sensory characteristics associated with headache attributed to temporomandibular disorder in people with chronic myogenous temporomandibular disorder and primary headaches. **Headache and Pain**. v.1, p. 22-42, may. 2021.

THAMBAR, S; KULKARNI, S; NIKOLARAKOS, D. Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. **Br J Oral Maxillofac Surg**. v. 58, n. 5, p. 508-519, jun. 2020.

VALESAN, L.F. *et al.* Prevalence of tempomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Investig**. v. 25, p. 441-453, feb. 2021.

VILLA, S *et al.* Improvement in quality of life after botulinum toxin injection for temporomandibular disorder. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg**. v. 120, n. 1, p. 2-6, feb. 2019.

VON LINDERN, J.J. *et al.* Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. **J Oral Maxillofac Surg**. v. 61, n. 7, p. 774-778, jul. 2003.

WAMBIER, L. M. *et al.* Does the Use of Botulinum Toxin Reduce the Intensity of myofascial Pain in Adult Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Dent Oral Epidemiol**. v.1, n.2, p. 1- 16, Nov. 2021.

WEYMAR, L.B. **Placa oclusal versus toxina botulínica para controle da dor na disfunção temporomandibular: uma revisão sistemática**. 2021. 34 p. Tese. (Mestrado em odontologia) - Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 2021.

WIECKIEWICZ, M. *et al.* Prevalence and Over laps of Headaches and Pain-Related Temporomandibular Disorders Among the Polish Urban Population. **J Oral Facial Pain Headache**, v. 34, n. 1, p. 31-39. aug. 2019.

APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DE BUSCA

Medline / Pubmed = A busca em 16 de novembro de 2022 resultou em 154 artigos

(Disorder, Temporomandibular Joint) OR (Disorders, Temporomandibular Joint) OR (Joint Disorder, Temporomandibular) OR (Joint Disorders, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Joint Disorder) OR (TMJ Disorders) OR (Disorder, TMJ) OR (Disorders, TMJ) OR (TMJ Disorder) OR (Temporomandibular Disorders) OR (Disorder, Temporomandibular) OR (Disorders, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Disorder) OR (Temporomandibular Joint Diseases) OR (Disease, Temporomandibular Joint) OR (Diseases, Temporomandibular Joint) OR (Joint Disease, Temporomandibular) OR (Joint Diseases, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Joint Disease) OR (TMJ Diseases) OR (Disease, TMJ) OR (Diseases, TMJ) OR (TMJ Disease)

AND

(Clostridium botulinum A Toxin) OR (Botulinum Toxin A) OR (Toxin A, Botulinum) OR (Botulinum Neurotoxin A) OR (Neurotoxin A, Botulinum) OR (Botulinum A Toxin) OR (Toxin, Botulinum A) OR (Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum Neurotoxin Type A) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR (Meditoxin) OR (Botox) OR (Neuronox) OR (Oculinum) OR (Vistabex) OR (OnabotulinumtoxinA) OR (Onabotulinumtoxin A) OR (Vistabel)

AND

(Headache Disorder) OR (Cephalgia Syndromes) OR (Cephalgia Syndrome) OR (Headache Syndromes) OR (Headache Syndrome) OR (Syndrome, Headache) OR (Chronic Daily Headache) OR (Chronic Daily Headaches) OR (Daily Headache, Chronic) OR (Daily Headaches, Chronic) OR (Headache, Chronic Daily) OR (Headaches, Chronic Daily) OR (Chronic Headache) OR (Chronic Headaches) OR (Headache, Chronic) OR (Headaches, Chronic) OR (Headache, Intractable) OR (Headaches, Intractable) OR (Intractable Headache) OR (Intractable Headaches)

Cochrane = a busca em 16 de novembro de 2022 resultou em sete artigos

(Disorder, Temporomandibular Joint) OR (Disorders, Temporomandibular Joint) OR (Joint Disorder, Temporomandibular) OR (Joint Disorders, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Joint Disorder) OR (TMJ Disorders) OR (Disorder, TMJ) OR (Disorders, TMJ) OR (TMJ Disorder) OR (Temporomandibular Disorders) OR (Disorder, Temporomandibular) OR (Disorders, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Disorder) OR (Temporomandibular Joint Diseases) OR (Disease, Temporomandibular Joint) OR (Diseases, Temporomandibular Joint) OR (Joint Disease, Temporomandibular) OR (Joint Diseases, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Joint Disease) OR

<p>(TMJ Diseases) OR (Disease, TMJ) OR (Diseases, TMJ) OR (TMJ Disease) AND (Clostridium botulinum A Toxin) OR (Botulinum Toxin A) OR (Toxin A, Botulinum) OR (Botulinum Neurotoxin A) OR (Neurotoxin A, Botulinum) OR (Botulinum A Toxin) OR (Toxin, Botulinum A) OR (Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum Neurotoxin Type A) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR (Meditoxin) OR (Botox) OR (Neuronox) OR (Oculinum) OR (Vistabex) OR (OnabotulinumtoxinA) OR (Onabotulinumtoxin A) OR (Vistabel) AND (Headache Disorder) OR (Cephalgia Syndromes) OR (Cephalgia Syndrome) OR (Headache Syndromes) OR (Headache Syndrome) OR (Syndrome, Headache) OR (Chronic Daily Headache) OR (Chronic Daily Headaches) OR (Daily Headache, Chronic) OR (Daily Headaches, Chronic) OR (Headache, Chronic Daily) OR (Headaches, Chronic Daily) OR (Chronic Headache) OR (Chronic Headaches) OR (Headache, Chronic) OR (Headaches, Chronic) OR (Headache, Intractable) OR (Headaches, Intractable) OR (Intractable Headache) OR (Intractable Headaches)</p>
<p>LILACS = A busca em 16 de novembro de 2022 resultou em nove artigos</p>
<p>"temporomandibular joint disorder" OR "temporomandibular joint disease" OR "TMJ disease" and "Clostridium botulinum A toxin" OR " Botulinumtoxin A" OR BOTOX OR "Clostridium BotulinumToxinType A" OR "BotulinumNeurotoxinType A" and headache OR Cephalgia OR Cephalgia OR migranea OR "tensional headache" OR "chronicheadache"</p>
<p>Clinical trials = A busca em 16 de novembro de 2022 não encontrou estudos finalizados</p>
<p>Temporomandibular joint disorderandbotulinuntoxin a andmeshterms TOTAL: 03 estudos em andamento ainda não publicados</p>
<p>Google Scholar = A busca em 16 de novembro de 2022 resultou em 200 artigos</p>
<p>("temporomandibular joint disorder" OR "temporomandibular joint disease" OR "TMJ disease") and ("Clostridium botulinum A toxin" OR " Botulinumtoxin A" OR BOTOX OR "Clostridium BotulinumToxinType A" OR "BotulinumNeurotoxinType A") and (headache OR Cephalgia OR Cephalgia OR migranea OR "tensional headache" OR "chronic headache")</p>

APÊNDICE B– TABELA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

Tabela 5 – Extração dos dados

Artigo	Período	Dor	Qualidade de vida	Abertura da boca	Dose	Local de aplicação	Efeitos adversos	Lacuna / Fragilidade
Localized Myofascial Pain Responds Better Than Referring Myofascial Pain To Botulinum Toxin Injections	4 meses N=25	Redução dor localizada em 38% dos casos e da dor referida em 66 % dos casos ao final de 4 meses			30 a 180 U/ paciente Média: 83,2 U	Variável, de acordo com dor: - masseter - temporal -esternocleidomastoideo - digástrico posterior - pterigoide medial	Dor local Sorriso assimétrico Resolução completa dos efeitos.	N pequeno: 15 no quarto mês Perda de seguimento no quarto mês em 1/3 dos casos
Effect of Local Anesthetic Versus Botulinum Toxin-A Injections for Myofascial Pain Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis	24 meses 33 ensaios com e sem randomização	Redução da dor nos dois grupos até 16 semanas com maior eficácia com múltiplas injeções de anestésicos locais			Variável: 2,5 U a 40 U/ ponto gatilho	-Músculos da região cervical e ombros -Músculos da articulação têmporo mandibular	Dor leve e passageira Rubor Paresia. Cefaleia	Heterogeneidad e dos estudos Doses não padronizadas do Botox Tipo de anestésico não padronizado. Doses altas de toxina em alguns estudos
Effectiveness of	Tempo	Controverso		Não houve	Variável:	-Masseter	Efeitos	Diagnóstico não

Botulinum Toxin in Managing Temporomandibular Disorders: A Systematic Review <i>systematic</i>	não referido 9 ECR 3 coortes	Estudos demonstram melhora da dor a curto prazo Estudos com ausência de melhora Um estudo com piora da dor		impacto na abertura da boca	50U a 300U/paciente	-Masseter e temporal -Masseter, temporal e pterigoideo lateral -Pterigóideo -Todos os músculos da mastigação	leves e passageiros: Cefaléia Piora da dor Paresia Sintomas gripais	padronizado Tempo de seguimento não padronizado Doses variáveis
The role of Botox A® in the Management of TMJ Disorders-A Systematic Review	28 dias a 4 meses 5 ERC	Variável: 4 estudos com melhora da dor um estudo sem evidência de melhora da dor		Reduzida em um estudo	Não citada	- masseteres e temporais - masseteres - masseteres, temporais e pterigóideos externos	Cefaléia Cansaço Fadiga Piora da dor na ATM	Diagnóstico não padronizado Amostras pequenas
Effect Of Botox A® (Botulinum Toxin) On Pain Management For Patient Suffering From Temporomandibular Joint Disorder & Migraine	12 meses N= 100	Redução pela metade do número de dias de cefaleia após 12 meses em 70% dos pacientes			155 U a 195 U / paciente	- Temporal - Masseter - Frontal	Dor cervical Fraqueza muscular Queda da pálpebra	Sem grupo comparador
Effectiveness of Botulinum Toxin Type A For The Treatment of	12 meses	Redução do número de pontos		Houve aumento da	90 U/ paciente	- Temporal - Masseter		

Chronic Masticatory Myofascial Pain: A Case Series	N= 19	dolorosos avaliados por escala visual analógica pelo paciente e por avaliação do médico.		abertura máxima da boca sem dor de modo significant e Não houve aumento de abertura voluntária máxima				
The Use of Botulinum Toxin-A in the Treatment of Muscular Temporomandibular Joint Disorders	7 meses N= 25	Redução da dor em atm com significância estatística		Aumento da abertura da boca, sem relevância estatística	100 U	- Temporal - Masseter	Não houve registro de efeitos adversos	Número pequeno de pacientes no grupo do botox A [®]
Impact Age in Treatment Myofacial Pain With Temporomandibular Joint Disorders by Botox[®] Injection	3 meses N= 28	Redução da dor em atm maior na faixa etária mais jovem		Aumento da abertura da boca maior na faixa etária mais jovem	100 U	- Temporal -Masseter - Pterigóideo		A estratificação por idade gera fator confundidor: possibilidade interferência do envelhecimento nos resultados
Jaw Muscles Myofascial Pain and Botulinum Toxin	6 meses 6 ECR	Redução da dor sem significância estatística		Aumento da abertura da boca sem relevância	75 U a 300U na dose total	- Temporal -Masseter - Pterigóideo		Número pequeno de pacientes Doses e locais não

				estatística				padronizados
								Diferentes grupos controles
The Effect of Laser and Botulinum Toxin in the Treatment of Myofascial Pain and Mouth Opening: A Randomized Clinical Trial	1 mês	Redução da dor em dtm cerca de 30 dias após aplicação, sem diferença estatística quando comparado a laser de baixa potência		Não houve melhora da abertura bucal no grupo do botox nem no grupo do laser	75 U Duas doses com intervalo de 15 dias	- Temporal -Masseter		Número pequeno de pacientes Tempo curto de seguimento
Efficacy of Botulinum Toxin Type-A I in the Improvement of Mandibular Motion and Muscle Sensibility in Myofascial Pain TMD Subjects: A Randomized Controlled Trial	6 meses N= 80	Houve redução da dor no D28 Mantida redução da dor no D180		Não houve melhora da abertura da boca com 28 dias Houve melhora da abertura da boca com 180 dias	80 U 140 U 200 U	- Masseter - Temporal anterior	Dose 80U não houve eventos adversos A partir de 140UI: redução de massa óssea de mandíbula e da espessura muscular	
Efficacy of Botulinum Toxin Type A in the Management of	2 meses	Houve melhora da dor		Houve aumento da	100 U	- Masseter -Temporal -Pterigóideo	Não houve registro de efeitos	Diferentes modalidades de fisioterapia na

Masticatory Myofascial Pain: A Retrospective Clinical Study	N= 50	<p>subjetiva no grupo do botox</p> <p>Não houve diferença na dor objetiva</p>		<p>abertura mandibular nos grupos botox e controle sem diferença significant e estatística entre os grupos.</p>			adversos	<p>comparação: acupuntura, liberação miofascial, laser, agulhamento seco, eletroestimulação</p>
Can We Justify the Continued Use of Botulinum Toxin A in the Management Of Myofascial Pain?	<p>1,5 mês</p> <p>N=48</p>	<p>Não houve mudança significativa no volume do masseter hipertrofiado</p> <p>Houve melhora significativa da dor em ATM na sexta semana</p>			100 U	- Masseter		<p>Sem grupo controle</p> <p>Todos os pacientes sabiam que estavam recebendo Botox®, o que pode ter influenciado na resposta da Escala visual analógica na avaliação de seis semanas</p>
Relief Of Tension-Type Headache Symptoms In Subjects With Temporomandibular Disorders Treated With Botulinum Toxin-A	<p>3 meses</p> <p>N=60</p>	<p>- houve redução da dor em atm e da cefaleia comparand</p>			150 U	- Masseter -Temporal		<p>Estudo não controlado Não cego Sem avaliação estatística, não se pode aferir</p>

		o antes e após as injeções						significância dos resultados
Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers: A Controlled Placebo Pilot Study	6 meses N=20	Houve redução da dor à mastigação, sem diferença significativa em relação ao placebo ao final do sexto mês		Houve melhora na percepção do paciente quanto à abertura da boca Não houve aumento da distância na aferição das medidas.	100 U	- Masseter - Temporal	Não houve registro de efeitos adversos	Pequeno tamanho da amostra Avaliação da melhora da dor de modo subjetivo
Myofascial Pain of the Jaw Muscles: Comparison of Short-Term Effectiveness of Botulinum Toxin Injections and Fascial Manipulation Technique	3 meses N=30	Houve melhora da dor percebida nos dois grupos No grupo da liberação miofascial houve melhora ligeiramente		Houve aumento da amplitude da boca maior no grupo do Botox [®] , sem significância estatística	300 U	- Masseter - Temporal	Não houve registro de efeitos adversos importantes em ambos os grupos	A randomização de um grupo relativamente pequeno pode ter favorecido inclusão de casos com dor mais intensa no grupo Botox [®] , visto que este grupo tinha níveis basais de dor em EVA

		maior que o grupo do Botox [®] , sem significância estatística		No grupo da liberação miofascial não houve diferença na amplitude da boca				mais elevados. Tempo de seguimento curto Terapia combinada poderia levar a melhores resultados?
Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain and Occlusal Force Characteristics of Masticatory Muscles in Bruxism	6 meses N=24	A dor em repouso e na mastigação diminuiu no grupo BTX-A, manteve-se constante no grupo placebo e no controle.			100 U	- Masseter - Temporal		Pequeno tamanho da amostra Tempo de seguimento curto
Short Term Effect of Botulinum Toxin A Among Individuals With Headache Attributed to TMD: A Pilot Study	3 meses N=10	Houve redução em 50% do número de dias com cefaleia associada à DTM e outras cefaleias. Houve significância			50U	- Temporal		Pequeno tamanho da amostra Tempo de seguimento curto Apenas mulheres selecionadas para avaliação

		estatística						
Evaluation of Onabotulinumtoxin Treatment in Patients With Concomitant Chronic Migraine and Temporomandibular Disorders	6 meses N=30	Ao final do sexto mês houve redução dos dias de migrânea nos dois grupos de pacientes (com e sem DTM)			Dois ciclos com dose variando de 155 a 195 U	- Temporal	Registro de eventos adversos leves: dor no pescoço ou dor local ou elevação da sobrançela em 7 % dos pacientes	Não incluiu pacientes do sexo masculino No grupo de migrânea com DTM apenas nove pacientes completaram o seguimento
Comparison of the Efficacies of Dry Needling and Botox® Methods in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome Affecting the Temporomandibular Joint	1,5 mês N=40	Houve melhora da dor nos dois grupos, com melhor eficácia no grupo do agulhamento seco	Houve melhora significativa na recuperação funcional no grupo 2	Houve melhora relevante da abertura da boca no grupo do agulhamento seco	25 a 150 U	- Masseter -Temporal		Tempo de seguimento curto Pequeno tamanho da amostra
Botulinum Toxin for Temporomandibular Disorders: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines	Revisão: 4 ECR N 24 a 90	Não há evidências de melhor eficácia da toxina botulínica na melhora da dor comparado à	Não avaliado	Não há evidências de melhor eficácia da toxina botulínica na melhora da abertura	70 a 300 U	- Masseter -Temporal -Pterigóideo	Paresia e Parestesia temporária Dor nos locais de injeção Pequeno desconforto	Heterogeneidade e de estudos População variável: Bruxismo com dtm Bruxismo sem dtm Comparadores não

		fisioterapia, injeções de salina e placas oclusais		da boca comparado a fisioterapia, injeções de salina e placas oclusais			o durante a mastigação Sorriso assimétrico Redução no tamanho do masseter	padronizados: liberação miofascial, injeção de salina, laser, tratamento conservador, lidocaína, agulhamento seco, talas, fisioterapia, farmacoterapia oral, placebo, acupuntura, terapia psicológica
Botulinum Toxin Type A for Painful Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis	12 meses 10 ECR N= 15 a 90 por estudo	Redução da dor em relação ao placebo com 1 mês de tratamento no grupo botox Não houve melhora da dor com 3 e 6 meses Redução significativa da dor no grupo de manipulação	Não avaliado	Com placebo, laser de baixa potência e liberação miofascial: não houve diferença significativa até 3 meses na abertura da boca	60 a 100 U	- Masseter - Temporal - Pterigóideo	Não houve registros de eventos adversos graves até 6 meses	Todos os estudos classificados como alto risco de viés

		<p>o fascial em relação ao botox com 3 meses</p> <p>Não houve diferença significativa comparado a laser de baixa frequência</p> <p>Redução significativa da dor no grupo botox comparado ao tratamento convencional com educação e analgésicos ao final de 12 meses</p>						
Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection	6 meses N=60	Houve melhora da dor significativa até 6 meses no grupo do botox Botox® em relação à injeção de		Houve melhora significativa da abertura da boca no grupo botox® até 180 dias	100 a 150 U	-Masseter -Temporal -Pterigóideo	Dor localizada Hematoma Cefaleia transitória	Limitado a avaliação em médio prazo. Amostra pequena Exclusão de pacientes com fibromialgia e/

		salina e de lidocaína Os grupos lidocaína e salina não tiveram melhora significativa de dor		Não houve diferença nos outros grupos				ou depressão, população que habitualmente tem dor em atm
Temporomandibular Disorder Patients Benefit From Intramuscular Botulinum Toxin Type A Injections	Até 11 anos N=63	Houve melhora da dor facial em 87% dos pacientes tratados com botox			30 a 200 U	- Masseter - Temporal	3% dos pacientes com dificuldade para falar ou comer ou problemas de mímica ou fraqueza no pescoço	Dados extraídos de prontuários com relato de informações incompletas sobre epidemiologia, uso de medicamentos associados e comorbidades Não foi realizada análise estatística para conferir a significância dos dados encontrados Não analisou agrupado por número de sessões. As

								sessões variaram de uma a 22 ao longo de 11 anos.
Incobotulinumtoxina Injection for Temporomandibular Joint Disorder	4 meses N=20	Redução da dor nos grupos da toxina botulínica e da injeção de salina com 4 semanas, sendo mais significativo no grupo da toxina			170 U	- Masseter - Pterigoide - Temporal	Nenhum efeito adverso foi observado	Com 4 semanas todos os pacientes do grupo de salina foram transferidos para o grupo da toxina, logo só há período de 1 mês para efeito comparador Pequeno tamanho da amostra Tempo curto de seguimento
Botulinum Injection for the Management of Myofascial Pain in the Masticatory Muscles. A Prospective Outcome Study	1 mês e meio N=62	43% pacientes tiveram uma melhora na dor superior a 75% 76% tiveram seu escore de dor	Não avaliado	Não houve mudança significativa na abertura da boca para análise de cada paciente, embora a avaliação	50 a 150 U	- Masseter - Pterigoide - Temporal	Dificuldade em falar e dificuldade de sorrir na primeira semana	Pequeno tamanho da amostra Intervalo curto de seguimento Falta de padronização dos músculos injetados e das doses, a

		reduzido em mais de 25%		geral da média apresentou aumento significativo da distância intercisural em 0,9mm				depender dos pontos gatilho identificados pelo aplicador
Botulinum Toxin in the Management of Temporomandibular Disorders: A Systematic Review	1 a 6 meses N=220	Houve redução da dor de forma significativa em 4 semanas em 4 estudos Um estudo não apresentou melhora da dor	Não avaliado	Dados conflitantes em relação à abertura da boca A maioria dos estudos tinha população com abertura da boca normal	70 a 300 U	- Masseter - Temporal - Pterigoideo	Efeitos leves e com resolução rápida: Cefaleia Sintomas gripais, Paralisia unilateral do zigomático	Uma meta-análise não foi possível devido à considerável variação nos desenhos dos estudos, à heterogeneidade e entre os grupos e aos diferentes instrumentos de avaliação utilizados - pequenas amostras - tempo curto de seguimento - estudos com grande risco de viés
Type A Botulinum Toxin	3	91% dos	Não	Não	35 U/	- Masseter	Dificuldade	Não informado a

in the Treatment of Chronic Facial Pain Associated With Masticatory Hyperactivity	meses N=90	pacientes do grupo Botox apresentou melhora significativa de dor na EVA. Com o teste t houve uma diferença significativa em comparação com o grupo placebo (salina) (P<0,01).	avaliado	avaliado	músculo com ponto gatilho	-Temporal -Pterigoideo	de deglutição ou paralisia temporária de um músculo da expressão facial em um paciente, com resolução total em 4 semanas	dose total utilizada
Does The Use of Botulinum Toxin Reduce the Intensity of Myofascial Pain in Adult Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis https://doi.org/10.54289/JDOE2100107	Revisão 9 ECR	Houve redução da intensidade da dor miofascial em comparação ao soro fisiológico em adultos após 3 meses.	Não avaliado	Resultados díspares	Variável Doses não padronizadas nos ECR Variou de 20 U/músculo até 150 U / lado	- Masseter - Temporal - Pterigoideo	Não relatado	Apenas dois ECR puderam seguir para metanálise após avaliação de risco de viés. Curto tempo de seguimento Amostra pequena
Placa Oclusal Versus Toxina Botulínica Para Controle da Dor na	5,5 meses	Melhora da tensão nas regiões dos	Não avaliado	Não avaliado	42 U	- Masseter	Não relatado	Apenas um estudo preencheu os

Disfunção Temporomandibular: Uma Revisão Sistemática	1 ECR	côndilos, pela redução da ação muscular do masseter, para o grupo TBA – houve maior redução da dor em comparação ao grupo da placa oclusal						critérios de inclusão e exclusão Não cita análise estatística do único estudo selecionado
---	-------	--	--	--	--	--	--	--

Fonte: Elaborada pela autora, 2023.

ANEXO A - REGISTRO NA PLATAFORMA *OPEN SCIENCE FRAMEWORK*

Eficácia da toxina botulínica no tratamento de pacientes com Disfunção Temporomandibular e cefaleia: uma revisão de escopo

[Tornar privado](#)

Contribuintes : [Danielle Jamylla Barbosa Ribeiro](#), [Renata de Souza Coelho Soares](#), [Layssa Santos](#)

Data Criada: 18/06/2023 21h46 18/06/2023 22h04 | Última atualização:

Identificador : [DOI 10.17605/OSF.IO/NV4W7](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/NV4W7)

Categoria:  Projeto

Descrição:

Avaliação da eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento das disfunções temporomandibulares e cefaléia: mapeamento da literatura

Licença: *CC-BY Attribution 4.0 International*

ANEXO B – LISTA DE VERIFICAÇÃO E EXPLICAÇÃO DA EXTENSÃO PRISMA PARA REVISÕES DE ESCOPO

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	11
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	16
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	17
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	18
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	18
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	18
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	21
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	20
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	24
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	20
RESULTS			
Selection of	14	Give numbers of sources of evidence screened,	18

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
sources of evidence		assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	22
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	22
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	46
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	20
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	46
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	46
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	

JB1 = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JB1 guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From:Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467–473. doi: [10.7326/M18-0850](https://doi.org/10.7326/M18-0850).